

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

10/580604
PCT/CH 02 / 00725

REC'D 14 JAN 2003

WIPO

PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern,

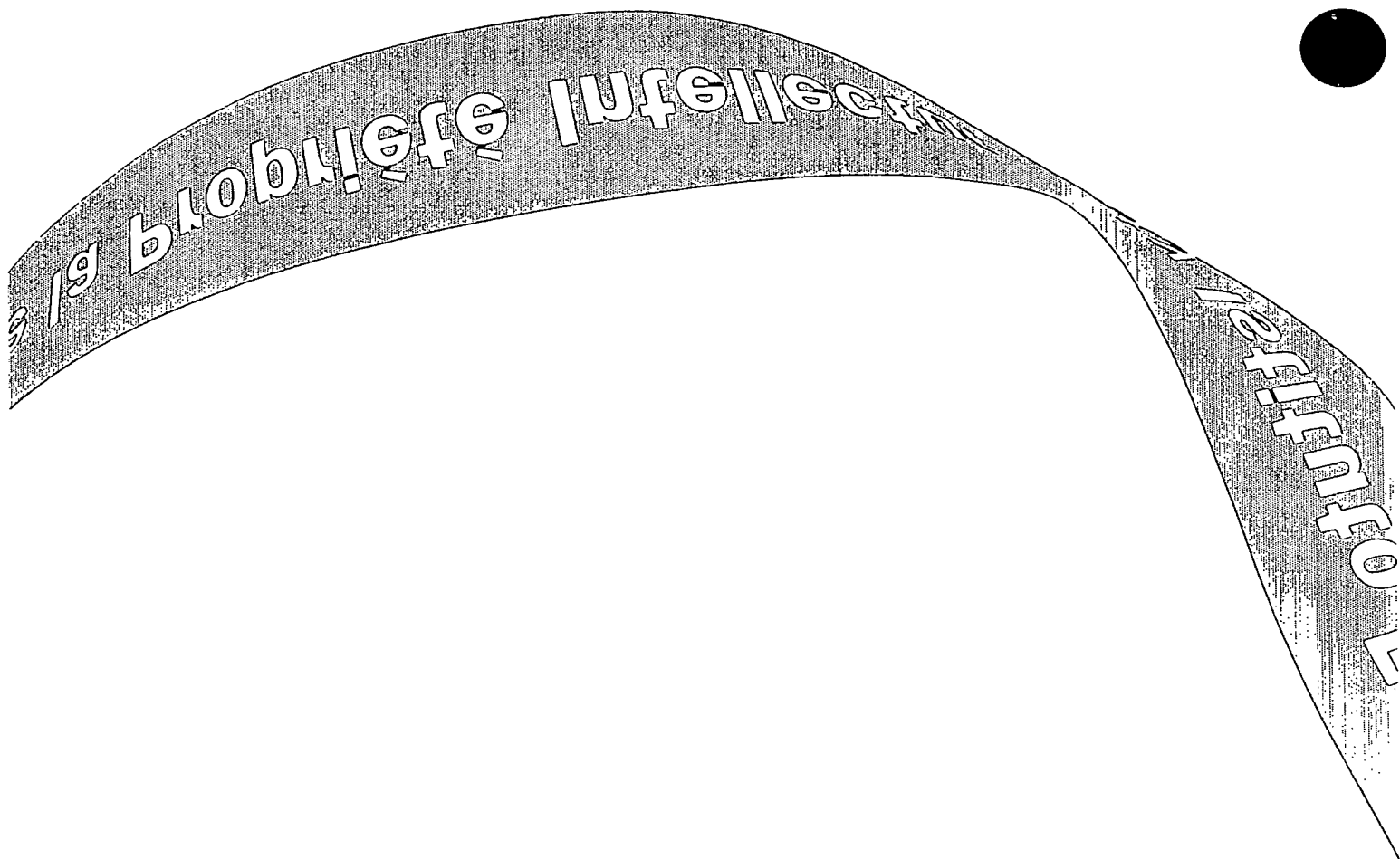
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

Rolf Hofstetter
Rolf Hofstetter

BEST AVAILABLE COPY



Patentgesuch Nr. 2001 2381/01

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:
Pyrrolidon-carboxamide.

Patentbewerber:
Axovan Ltd.
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil

Vertreter:
Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 31.12.2001

Voraussichtliche Klassen: A61K, A61P, C07D

Unveränderliches Exemplar
Exemplar für den Archiv
Exemplar für den Archiv

2381/01

P898CH

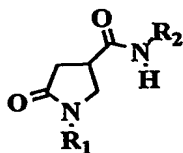
AXOVAN LTD.

31.12.2001 / SZ

Pyrrolidon-carboxamide

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrrolidoncarboxamid
Derivate.

5 Insbesondere betrifft die Erfindung Pyrrolidoncarboxamide
der Formel



I

10

worin

R¹ Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl,
Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl; und
15 R² Aryl, Aralkyl, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl,
Heterocyclyl, Heteroaralkyl oder Heterocyclylalkyl
bedeuten;

pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von
basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch
20 verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit
Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder
Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie
Hydrate oder Solvate davon.

25 Da die Pyrrolidoncarboxamide der Formel I zumindest ein
asymmetrisches C-Atom enthalten, können sie als optisch
reine Enantiomere, als Mischungen von Enantiomeren, wie zum
Beispiel Racemate, oder gegebenenfalls als optisch reine
Diastereomere, als Mischungen von Diastereomeren, als
30 diastereomere Racemate oder als Mischungen von
diastereomeren Racematen vorliegen.

WO 01/07409 A1 betrifft Carbazol-Derivate, deren allgemeine
Formel mit der obigen Formel I teilweise überlappt,
35 beschreibt aber keine einzige unter die obige Formel I
fallende Verbindung spezifisch und enthält auch keine

hinreichend konkreten allgemeinen Hinweise in Richtung auf Verbindungen der obigen Formel I.

Die obigen Stoffe sind neu und zeichnen sich durch wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aus. Sie hemmen die Interaktion des Neuropeptids Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5) und eignen sich insbesondere für die Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die obigen Stoffe als solche und als therapeutische Wirkstoffe; Verfahren und Zwischenprodukte zu deren Herstellung; Arzneimittel, enthaltend einen der obigen Stoffe; und die Verwendung der obigen Stoffe zur Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

In der vorliegenden Beschreibung bezeichnet der Begriff "Alkyl", alleine oder in Kombination, einen verzweigten oder unverzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und speziell bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für solche Reste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl Isobutyl, sek.-Butyl, tert-Butyl, die isomeren Pentyle, die isomeren Hexyle und die isomeren Octyle; bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl u. dgl.

Der Begriff "Cycloalkyl", alleine oder in Kombination, bezeichnet einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3-8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, welcher substituiert sein kann, z.B. durch Alkylgruppen, wie Methyl, und welcher einen ankondensierten Benzolring aufweisen kann. Beispiele für gegebenenfalls durch Alkyl substituierte Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl, Methylcyclopropyl,

Dimethylcyclopropyl, Cyclobutyl, Mehtylcyclobutyl,
Cyclopentyl, Methylcyclopentyl, Cyclohexyl,
Methylcyclohexyl, Dimethylcyclohexyl, Cycloheptyl, und
Cyclooctyl; Beispiele für Cycloalkylreste mit einem
5 ankondensierten Benzolring sind 1-Indanyl, 2-Indanyl u.
dgl.

Der Begriff ``Hydroxyalkyl``, alleine oder in Kombination,
bezeichnet eine Alkylgruppe, wie oben beschrieben, wobei
10 eines oder zwei H Atome, bevorzugt ein H-Atom, durch eine
Hydroxygruppe ersetzt ist. Beispiel sind Hydroxymethyl,
Hydroxyethyl, Hydroxypropyl u. dgl.

Der Begriff ``Alkoxy``, alleine oder in Kombination,
15 bezeichnet einen über eine Sauerstoffbrücke verknüpften
Alkylrest, wie oben beschrieben. Beispiele sind Methoxy,
Ethoxy u. dgl.

Der Begriff ``Aryl``, alleine oder in Kombination,
20 bezeichnet eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder auch eine
Fluoren- oder Fluorenongruppe, bevorzugt eine Phenylgruppe,
welche bis zu vier, bevorzugt einen bis drei und speziell
bevorzugt einen oder zwei Substituenten tragen kann.
Beispiele solcher Substituenten sind Alkyl, Hydroxyalkyl,
25 Alkoxy, Alkoxyalkyl, Nitro, Fluoro, Bromo, Chloro, Hydroxy,
Dialkylamino, N-Alkyl-N-hydroxyalkylamino, Heteroarylamino,
N-Alkyl-N-heteroarylamino, Arylamino, Aryloxy,
Alkoxycarbonyl und Alkanoyl. Speziell bevorzugte
Substituenten sind Alkyl und Alkoxy. Beispiele von solchen
30 Arylgruppen sind Phenyl, Methylphenyl, Dimethylphenyl,
Ethylphenyl, Isopropylphenyl, Methoxyphenyl,
Methoxymethylphenyl, Dimethylaminophenyl,
Phenylaminophenyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinylaminophenyl,
N-Methyl- oder N-Ethyl-N-(4,6-
35 Dimethylpyrimidinyl)aminophenyl, 9H-Fluoren-2-yl, 9-Oxo-9H-
fluoren-2-yl u. dgl.

- Der Begriff ``Aralkyl``, alleine oder in Kombination, bezeichnet eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe, wie oben beschrieben, in welcher mindestens ein H-Atom durch eine Arylgruppe, wie oben beschrieben, ersetzt ist, insbesondere
- 5 durch eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, welche einen oder mehrere Substituenten tragen kann, wie Alkyl- oder Alkoxygruppen. Beispiele solcher Aralkylreste sind Benzyl, Phenethyl, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl u. dgl.
- 10 Der Begriff ``Heteroaryl``, alleine oder in Kombination, bezeichnet ein aromatisches mono- bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 5 bis 10, bevorzugt 5 bis 6, Ringgliedern, welches ein bis vier, bevorzugt ein bis zwei, Heteroatome enthält, welche voneinander unabhängig
- 15 aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Beispiele solcher Heteroarylgruppen sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Tetrazolyl, Carbazolyl u. dgl. Solche Heteroarylgruppen können substituiert sein, zweckmässigerweise mono, di oder
- 20 trisubstituiert, wobei als Substituenten in erster Linie Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Arylgruppen in Frage kommen. Beispiele sind 2-Pyridyl, 2-Thienyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 3-Methoxybenzofuran-2-yl, 9-Ethylcarbazol-3-yl u. dgl.
- 25 Der Begriff ``Heteroarylalkyl``, allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe, wie oben beschrieben, in welcher mindestens ein H-Atom durch eine Heteroarylgruppe, wie oben beschrieben, ersetzt
- 30 ist. Beispiele sind 2-(2-Pyridyl)ethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl u. dgl.

- Der Begriff ``Heterocyclyl``, allein oder in Kombination, bezeichnet ein gesättigtes oder partiell gesättigtes mono-
- 35 oder bicyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 5 bis 10, bevorzugt 5 bis 6, Ringgliedern, welches ein bis vier, bevorzugt ein bis zwei, Heteroatome enthält, welche voneinander unabhängig aus Stickstoff, Sauerstoff und

Schwefel ausgewählt sind, wobei dieses Ringsystem über ein Ring-Kohlenstoffatom oder über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft sein kann. Beispiele sind Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino und N-Methylpyrrolidin-2-yl.

- 5 Der Begriff ``Heterocyclalkyl``, allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe, wie oben beschrieben, in welcher mindestens ein H-Atom durch eine Heterocyclalkylgruppe, wie oben beschrieben, ersetzt ist. Beispiele sind 2-Morpholinoethyl, 2-Pyrrolidinoethyl, 2-(N-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl und 2-Piperidinoethyl.

- 15 Der Begriff ``pharmazeutisch verwendbare Salze`` bezieht sich auf solche Salze, welche die biologische Wirkung und Eigenschaften der freien Basen oder freien Säuren nicht mindern und welche nicht biologisch oder anderweitig unerwünscht sind. Die Salze werden aus den freien Basen mittels anorganischer Säuren, wie Salzsäure, 20 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure u. dgl., bevorzugt Salzsäure, oder mittels organischer Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Salicylsäure, 25 Citronensäure, Benzoesäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure u. dgl. gebildet. Die freien Säuren können mit anorganischen Basen oder mit organischen Basen Salze bilden. Bevorzugte Salze mit anorganischen Basen sind, aber nicht ausschliesslich, Natrium-, Kalium-, 30 Lithium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesiumsalze u. dgl. Bevorzugte Salze mit organischen Basen sind, aber nicht ausschliesslich, Salze mit primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschliesslich alle natürlich vorkommenden substituierten Amine, Cyclische 35 Amine und basische Ionenaustauschharze, wie Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin, Lysin, Arginin, N-Ethylpiperidin, Piperidin,

Polyamin-Harze u. dgl. Verbindungen der Formel I können auch als Zwitterion vorliegen.

Die Erfindung umfasst auch pharmazeutisch geeignete Ester
5 von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I. ``Pharmazeutisch geeignete Ester`` bedeutet dass in Verbindungen der Formel I entsprechende funktionelle Gruppen so zu Estergruppen derivatisiert sind, dass sie in vivo wieder in ihre aktive Form
10 zurücktransformiert werden. Einerseits können COOH-Gruppen verestert sein. Beispiele geeigneter derartiger Ester sind die Alkyl- und Aralkylester. Bevorzugte derartige Ester sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzylester sowie die (R/S)-1-[(Isopropoxycarbonyl)oxy]ethylester.
15 Besonders bevorzugt sind die Ethylester und die isomeren Butylester. Andererseits können OH-Gruppen verestert sein. Beispiele solcher Verbindungen enthalten physiologisch akzeptable und metabolisch labile Estergruppen, wie Methoxymethylester-, Methylthiomethylester-,
20 Pivaloyloxymethylester- und ähnliche Estergruppen.

In Formel I bedeutet R^1 vorzugsweise Aryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl, und R^2 bedeutet vorzugsweise Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl.

25 Besonders bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R^1 sind Phenyl, 4-Tolyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methyl-5-methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Naphthyl, Benzyl, 2-Phenylethyl, 2-(2-Pyridyl)ethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-Indanyl und 2-Morpholinoethyl.
30

Besonders bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R^2 sind 4-Tolyl, 4-Ethylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-n-Propylphenyl, 4-n-Butylphenyl, 4-Phenylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-
35 Phenoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-Phenylaminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]phenyl, 4-(N-Ethyl-N-isopropylamino)phenyl, 4-N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)aminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(4,6-

dimethyl-2-pyrimidinyl) amino] phenyl, 4- [N-Methyl-N- (4,6-
 dimethyl-2-pyrimidinyl) amino] phenyl, 4-Ethoxycarbonyl-
 phenyl, 4-Acetylphenyl, 2-Naphthyl, 9H-Fluoren-2-yl, 9-Oxo-
 9H-fluoren-2-yl, 3-Hydroxybenzofuran-2-yl, 9-Ethylcarbazol-
 5 3-yl und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl) ethyl.

Repräsentative Beispiele bevorzugter Verbindungen der
 Formel I sind:

- 10 rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
 carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
 carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
 15 carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
 rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
 carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-
 ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 20 rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-
 (9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-
 ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
 25 (9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
 carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
 carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;
 30 rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-
 9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
 carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-
 ethylester;
 35 rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-
 9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
 carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid;

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propylamino-phenyl)-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 10 rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 15 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 20 rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 30 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 35 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
5 rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-
ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3- ...
carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
10 dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-
15 amid;
rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid;
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
20 rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-
9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid;
25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-
amid;
30 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
(4-phenylamino-phenyl)-amid;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
35 carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-
amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-
amid;

5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid;

rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

10 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-
amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-
amid;

15 rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-
3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl
ester;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid; und

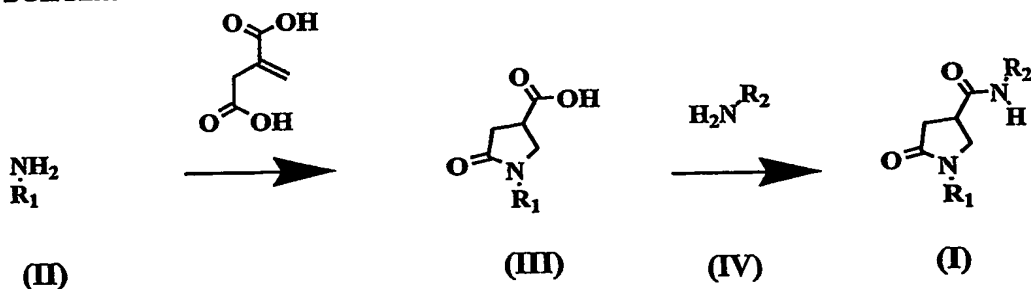
20 rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-
phenyl-amino)-phenyl]-amid.

Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss
hergestellt werden durch Umsetzung einer
Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III (siehe nachstehendes
25 Schema), worin R¹ die eingangs erwähnte Bedeutung besitzt,
oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, mit einem Amin
der Formel IV, worin R² die eingangs erwähnte Bedeutung
besitzt, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon.
Allfällig erhaltene Stereoisomerengemische, wie Racemate,
30 können erwünschtenfalls nach allgemein üblichen Methoden
aufgetrennt werden.

Zur Herstellung der entsprechenden Pyrrolidoncarbonsäure
der Formel III kann zum Beispiel folgender Weg beschritten
35 werden, wobei die im nachfolgenden Schema angegebenen
Substituenten und Indices, soweit nicht anders vermerkt,
die eingangs angegebenen Bedeutungen haben; dieser Weg
besteht darin, dass man ein Amin der Formel II, wie Anilin

o. dgl., in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Dioxan, Ethanol o. dgl. bei erhöhter Temperatur mit Itaconsäure umgesetzt (Buzas et al., Chim Ther 7, 398-403, 1972).

5 Schema



Die Verbindungen der Formel I können durch Umsetzen einer Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III mit einem Amin der Formel IV hergestellt werden. Dazu wird zweckmässigerweise die Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III, gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, mit einem Halogenierungsmittel, wie beispielsweise $SOCl_2$ oder $POCl_3$, in das entsprechende Säurechlorid verwandelt. Dieses reaktive Derivat der Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III wird anschliessend mit einem Amin der Formel IV in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin, umgesetzt.

In einer Verfahrensvariante wird die Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III mit einem Amin der Formel IV unter Zusatz eines Kupplungsreagens, wie beispielsweise EDC, DCC oder BOP, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise DMF, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin, umgesetzt.

Die Pyrrolidoncarbonsäuren der Formel III sind nur teilweise bekannt aber nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden herstellbar, beispielsweise nach der oben erwähnten Methode (Buzas et al., Chim Ther 7, 398-403, 1972); zudem enthalten einige der nachfolgenden

Beispiele Angaben betreffend die Herstellung bestimmter Pyrrolidoncarbonsäuren der Formel III.

Die Amine der Formel IV sind ebenfalls teilweise bekannt
5 oder nach an sich bekannten Methoden herstellbar; einige der nachfolgenden Beispiele enthalten auch Angaben betreffend die Herstellung bestimmter Amine der Formel IV.

Soweit die Ausgangsprodukte der Formeln III und IV neu
10 sind, bilden sie ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Wie eingangs erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Ester neu
15 und besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere hemmen sie die Interaktion des Neuropeptid Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5). NPY ist ein regulatorisches 36 Aminosäure-Peptid der pankreatischen Polypeptid-Familie. NPY ist das meist
20 verbreitete Neuropeptid im zentralen und peripheren Nervensystem und hat prominente und komplexe Effekte auf Nahrungsaufnahme, Angst, Depression, zirkadianen Rhythmus, Sexualfunktion, Reproduktion, Erinnerungsfunktion, Migräne, Schmerz, epileptische Anfälle, Blutdruck, zerebrale
25 Blutungen, Schock, Schlafstörung, Durchfall u.s.w.

NPY interagiert mit einer heterogenen Population von mindestens fünf NPY-Rezeptorsubtypen, Y1-Y5, welche mittels eines G-Proteins Adenylat-Cyclase aktivieren. Einer der
30 prominentesten Effekte ist die Induktion von Nahrungsaufnahme in Vertebraten. Neuere Untersuchungen mit selektivem Aktivieren und Blockieren der einzelnen NPY-Rezeptoren haben ergeben, dass hauptsächlich der NPY-Y5-Rezeptor für Appetit auslösende Signale verantwortlich ist.

35

Obesitas ist in der industrialisierten Welt ein bedeutendes und zunehmendes Problem. Obesitas ist assoziiert mit verschiedenen Krankheiten, wie zum Beispiel mit nicht-

Insulin-abhängigem Diabetes (Typ II-Diabetes), Bluthochdruck, koronaren Herzkrankheiten, Dislipidämie etc., und beeinflusst die Lebenserwartung und Lebensqualität der betroffenen Population. Aus diesem Grund besteht ein Bedarf an pharmazeutischen Stoffen, die die Essgewohnheiten beeinflussen. Der NPY-Y5-Rezeptor ist ein möglicher Zielort einer entsprechenden pharmakologischen Intervention. Hemmung dieses Rezeptors durch eine niedermolekulare Verbindung ist eine attraktive Möglichkeit einer Vorbeugung bzw. Behandlung obiger Krankheiten.

Aufgrund ihrer Eigenschaft, die Interaktion des Neuropeptid Y mit dem Neuropeptid Y5-Rezeptor-Subtyp zu hemmen, eignen sich die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Ester für die Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas.

Die wertvollen pharmakodynamischen Eigenschaften der erfindungsgemässen neuen Verbindungen lassen sich durch die nachfolgend beschriebenen Methoden nachweisen.

Klonen der mouse NPY-Y5 receptor cDNA's

Die ``full-length`` cDNA, welche die Maus-NPY-Y5 (mNPY-Y5)-Receptor-Codierung enthält, wurde aus Maushirn cDNA mit Hilfe von spezifischen ``Primern``, welche aufgrund von publizierten Sequenzen massgeschneidert und unter Verwendung von Pfu-DNA-Polymerase (Stratagene) amplifiziert wurden. Das Amplifizierungsprodukt wurde in einem Mammalian Expressions Vektor pcDNA3 durch Eco RI und XhoI Restriction Sites subkloniert. Positive Klone wurden sequenziert, ein Klon, welcher die publizierte Sequenz enthält, wurde für die Herstellung von stabilen Zell Klonen ausgewählt.

35 Stabile Transfektion

Humane embryonische ``kidney 293`` (HEK293) Zellen wurden mit 10 µg mNPY5 DNA mit Hilfe von Lipofektamine-Reagens (Gibco BRL) nach Angabe des Herstellers transfektiert. 2

Tage nach der Transfektion wurde die Geneticin Selection (1mg/ml) initialisiert, und mehrere stabile Klone wurden isoliert. Einer der Klone wurde für weitere pharmakologische Charakterisierung verwendet.

5

Radioligand Competition Binding

- Humane embryonische Nierenzellen (HEK293), welche rekombinante Maus-NPY-Y5-Rezeptoren (mNPY-Y5) exprimieren, wurden durch dreimaliges Einfrieren/Auftauen in hypotonischem Tris Puffer (5mM, pH7.4, 1mM $MgCl_2$) aufgebrochen, anschliessend homogenisiert und während 15 Minuten bei 72'000 G zentrifugiert. Der Niederschlag wurde zweimal mit Tris Puffer (pH7.4), der 25mM $MgCl_2$, 250 mM Succrose, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid und 0.1 mM 1,10-Phenanthrolin enthielt, gewaschen, im gleichen Puffer resuspendiert und in Aliquots bei $-80^{\circ}C$ aufbewahrt. Das Protein wurde gemäss der Methode von Lowry unter Verwendung von Bovine Serum Albumin (BSA) als Standard bestimmt.
- 20 Die Kompetitions-Bindungs-Analyse wurde in 250 μ l 25mM Hepes Puffer (pH7.4, 2.5mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, 1% bovine serum albumin und 0.01% Natriumazid), welcher 5 μ g Protein, 100pM ^{125}I -markiertes Peptid YY (PYY) und 10 μ l einer DMSO-Lösung mit ansteigenden Mengen unmarkierter Test-Verbindung
- 25 enthaltenden DMSO Lösung, durchgeführt. Nach einstündiger Inkubation bei $22^{\circ}C$ wurde der gebundene vom ungebundenen Ligand durch Filtration über Glasfiberfilter getrennt. Nicht-spezifisches Binding wurde in Gegenwart von 1 μ M unmarkiertem PYY ermittelt. Spezifisches Binding ist
- 30 definiert als die Differenz zwischen totalem und nicht-spezifischem Binding. IC_{50} Werte werden definiert als diejenige Konzentration des Antagonisten, welche 50% des ^{125}I -markierten Neuropeptid Y verdrängt. Diese Konzentration wird durch lineare Regressions Analyse nach logit/log-Transformation der Bindungs-Werte ermittelt.
- 35

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen zeigen in dem oben beschriebenen Test IC_{50} Werte unter 1000nM, besonders

bevorzugte Verbindungen zeigen IC₅₀ Werte unter 100 nM, ganz besonders bevorzugte unter 50 nM.

- Die im vorstehend beschriebenen Test unter Verwendung von repräsentativen Verbindungen der Formel I als Testverbindungen erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Substanz	NPY5 IC ₅₀ [µM]	
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.003	
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.008	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid	0.009	
rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-	0.010	

isopropyl-amino)-phenyl]-amid		
rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.012	
rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester	0.013	
rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.015	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid	0.015	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propylamino-phenyl)-amid	0.015	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.015	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid	0.016	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.017	
rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.020	
rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.020	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.020	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.020	
rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.021	
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-	0.022	

yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid		
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.022	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.023	
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.024	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.025	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.026	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.026	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.020	
rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.030	
rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.030	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid	0.030	
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.030	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.030	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-	0.031	

pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid		
rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.032	
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.032	
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.032	..
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.033	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid	0.034	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.034	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.034	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid	0.041	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.041	
rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.044	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	0.045	
rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.046	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-	0.045	

amid		
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.046	
rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester	0.046	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.047	
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.049	

Die erfindungsgemässen Verbindungen können nach allgemein bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden in geeignete galenische Darreichungsformen gebracht werden
5 Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Kapseln, Injektionslösungen usw. Zur Herstellung solcher galenischer Darreichungsformen geeignete Exzipientien und Hilfsstoffe sind ebenfalls allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig. Ausser einer
10 oder mehreren erfindungsgemässen Verbindungen können diese Darreichungsformen auch noch weitere pharmkologisch aktive Verbindungen enthalten.

Die Dosierung der erfindungsgemässen Verbindungen bzw. der
15 sie enthaltenden Darreichungsformen ist vom behandelnden Arzt nach den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Im Allgemeinen dürfte eine Tagesdosis von 0.1-20 mg, bevorzugt 0.5-5 mg einer erfindungsgemässen Verbindung pro kg Körpergewicht des Patienten angebracht
20 sein.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang jedoch in keiner Weise einschränken.

Beispiel 1 (R¹ ist Phenyl)

20.5 mg (0.1 mmol) rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (Buzas et al., Chim Ther 7, 398-403, 1972),
5 gelöst in 0.5 ml Methylenchlorid/DMF (9:1), wurden zu Festphasen-Kupplungsreagenzien (DCC, loading 1.7 mmol/g) ... gegeben. Die Mischung wurde während 5 Minuten geschüttelt, dann wurden 13.6 mg (0.1 mmol) N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin,
10 gelöst in 0.5 ml Methylenchlorid/DMF (9:1), zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurde der Feststoff abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 1 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Methylisocyanat-Polystyrol (1.8 mmol/g) (Festphasen 'scavenger') versetzt,
15 12 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert, dann das Filtrat mit Tris-(2-aminoethyl)-amin-Polystyrol (3.4 mmol/g) versetzt, 12 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Man
20 erhielt so 18 mg farbloses rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 324,3, MS(M-H) 322.5.

Beispiel 2 (R¹ ist Phenyl)

25

Analog Beispiel 1 wurden unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a) aus 4-Phenoxyanilin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)-amid, MS(M+H) 373.3, MS(M-H) 371.4.

b) aus 4-Ethyl-phenylamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-ethyl-phenyl)-amid, MSM+H) 309.3, MS(M-H) 307.5.

35

- c) aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amid, MS(M+H) 369.3.
- 5 d) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) ... 430.3, MS(M-H) 428.5.
- 10 e) aus 2-Aminofluoren das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 369.3, MS(M-H) 367.4.
- 15 f) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 357.2, MS(M-H) 355.4.
- 20 g) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 402.3, MS(M-H) 400.5.
- 25 h) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.
- 30 i) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 372.2, MS(M-H) 370.5.
- k) aus 4-Amino-benzoesäure-ethylester der rac. 4-[(5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonyl)-amino]-benzoesäure-ethylester, MS(M+) 353.2, MS(M-H) 351.3.
- 35 l) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 398.2, MS(M-H) 396.3.

Beispiel 3 (R¹ ist Benzyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden
5 Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus 2-Naphthylamin das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-...
3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid, MS(M+H) 345.3, MS(M-H)
343.4.

10

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H)
444.3, MS(M-H) 442.5.

15

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.5.

20

a4) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Benzyl-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
MS(M+H) 412.1, MS(M-H) 410.3.

25 b) Die für Beispiel 3a benötigte rac. 1-Benzyl-5-oxo-1-
pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog zu einer Vorschrift
von Buzas et al. (Chim Ther 7, 398-403 (1972)) aus
Benzylamin und Itaconsäure hergestellt.

30 **Beispiel 4 (R¹ ist 2,5-Dimethylphenyl)**

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2,5-Dimethyl-
phenyl)-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung
der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

35

a1) aus 4-Methylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-p-tolylamid, MS(M+H) 323.3,
MS(M-H) 321.5.

a2) aus 4-Aminobenzoessäure-ethylester der rac. 4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-benzoessäure-ethylester, MS(M+H) 381.2, MS(M-H) 379.5.

5

a3) aus 4'-Amino-acetophenon das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-acetyl-phenyl)-amid, MS(M+H) 351.3, MS(M-H) 349.5.

10

a4) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 385.3, MS(M-H) 383.4.

15

a5) aus 3-Amino-2-methoxydibenzofuran das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-methoxydibenzofuran-3-yl)-amid, MS(M+H) 429.2, MS(M-H) 427.4.

20

a6) aus 2-Amino-9-fluorenol das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 411.2, MS(M-H) 409.4.

25

a7) aus 2-Amino-9-fluorenol das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.

30

a8) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.

35

a9) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.5.

a10) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-

pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 444.4, MS(M-H) 442.5.

5 a11) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 400.3, MS(M-H) 398.5.

10 a12) aus N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 352.3, MS(M-H) 350.5.

15 a13) aus p-Methoxyanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid, MS(M+H) 339.2, MS(M-H) 337.4.

a14) aus 4-Isopropylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid, MS(M+H) 351.3, MS(M-H) 349.5.

20 a15) aus N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-p-phenylendiamin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 396.4, MS(M-H) 394.5.

25 a16) aus 4-Amino-N-ethyl-N-isopropylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 394.4, MS(M-H) 392.5.

30 a17) aus 4-Amino-N,N-diethylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 380.4, MS(M-H) 378.5.

35 a18) aus 4-Butylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 365.3, MS(M-H) 363.5.

a19) aus 4-Propylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 351.3, MS(M-H) 349.5.

5 a20) aus 1-Amino-9-fluoren das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-1-yl)-amid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.

10 a21) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS(M+H) 385.3, MS(M-H) 383.4.

15 a22) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (Beispiel 4b2) der rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester, MS(M+H) 486.4, MS(M-H) 484.5.

20 a23) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4c2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 454.15, MS(M-H) 454.5.

25 a24) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 456.4, MS(M-H) 454.5.

30 a25) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4e2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 414.3, MS(M-H) 412.5.

35 a26) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-pentasäure-ethyl ester, MS(M+H) 528.5.

a27) aus N-Benzyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4g2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-

carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
490.3, MS(M-H) 488.5.

5 a28) aus N-Isopropyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4h2)
das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid,
MS(M+H) 442.4, MS(M-H) 440.5.

10 a29) aus N-Ethyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4i2) das
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
428.4, MS(M-H) 426.5.

15 b) Die für Beispiel 4a benötigte rac. 2,5-Dimethyl-phenyl-
5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b)
jedoch unter Verwendung von 2,5-Dimethylanilin anstelle von
Benzylamin hergestellt.

20 b1) Der in Beispiel 4a22) benötigte [(4-Amino-phenyl)-
phenyl-amino]-essigsäure-ethylester wurde wie folgt
hergestellt:

Zu einer Lösung von 300mg 4-Nitrodiphenylamin in 3ml DMF
gab man 62mg Natriumhydrid-Dispersion (60%) und
anschliessend 178µl Bromessigsäureethylester. Man rührte
25 das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4
Stunden bei 50°C, kühlte ab, verdünnte mit 3ml Toluol und
filtrierte die Lösung. Das Filtrat wurde eingedampft und
der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel
(Pentan/Toluol) gereinigt. Man erhielt so 197 mg reinen
30 [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester.

b2) Die nach Beispiel 4b1 erhaltenen 197 mg [(4-Nitro-
phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester wurden in 2 ml
Methanol gelöst, mit 20 mg Palladium/Kohle Katalysator
35 versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach
Filtration des Reaktionsgemisches und Eindampfen des
Filtrates erhielt man 173mg [(4-Amino-phenyl)-phenyl-
amino]-essigsäure-ethylester, MS(M+H) 271.1.

c1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von (Bromomethyl)cyclopropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Cyclopropylmethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

c2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4c1 wurde das N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt MS(M+H) 239.3.

10

d1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von 3-Brom-2-methylpropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Isobutyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

15

d2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4d1 wurde das N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 241.3.

20 e1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Methyljodid anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Methyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

25 e2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4e1 wurde das N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 199.3.

30 f1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Brompentansäure-ethylester anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde der [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester hergestellt.

35 f2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4f1 wurde der [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester hergestellt, MS(M+H) 313.2.

g1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Benzylbromid anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Benzyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

5 g2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4g1 wurde das N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 275.3.

10 h1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von 2-Brompropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Isopropyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

15 h2) Analog Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4h1 wurde das N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 227.3.

20 i1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Bromethan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Ethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

i2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4i1 wurde das N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamine hergestellt, MS(M+H) 213.3.

25 **Beispiel 5** (R^1 ist Indan-2-yl)

a) Analog zu Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

30 a1) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.

35 a2) aus 3-Amino-2-methoxydibenzofuran das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-methoxy-dibenzofuran-3-yl)-amid, MS(M+H) 441.2, MS(M-H) 439.5.

- a3) aus 2-Amino-9-fluoren das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 423.2, MS(M-H) 421.4.
- 5 a4) aus 2-Amino-9-fluoren das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 409.3, MS(M-H) 407.5.
- 10 a5) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 470.4, MS(M-H) 468.5.
- 15 a6) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 442.4, MS(M-H) 440.5.
- 20 a7) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 456.3, MS(M-H) 454.5.
- 25 a8) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 412.3, MS(M-H) 410.5.
- 30 a9) aus 1-Amino-9-fluoren das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-1-yl)-amid, MS(M+H) 409.3, MS(M-H) 407.5.
- a10) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.
- 35 a11) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 438.4, MS(M-H) 436.3.

- a12) aus 2-Naphthylamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid, MS(M+H) 371.4, MS(M-H) 369.2.
- 5 a13) aus N,N-Dimethyl-p-phenylenediamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 364.3, MS(M-H) 362.1.
- 10 a14) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. ({4-[(1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-phenyl-amino)-essigsäure-ethyl ester, MS(M+H) 498.3, MS(M-H) 496.5.
- 15 a15) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 466.4, MS(M-H) 464.5.
- 20 a16) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 468.3, MS(M-H) 466.5.
- 25 a17) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4e2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 426.3, MS(M-H) 424.5.
- 30 a18) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-({4-[(1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-phenyl-amino)-pentansäure-ethyl ester, MS(M+H) 540.4, MS(M-H) 538.5.
- 35 a19) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4g2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-

[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 502.3, MS(M-H) 500.5.

5 a20) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4h2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid MS(M+H) 454.4, MS(M-H) 452.5.

10 a21) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4i2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 440.3, MS(M-H) 438.5.

15 b) Die für Beispiel 5a benötigte 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Indan-2-amin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 6 (2-Naphthyl)

20

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac.1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

25 a1) aus 4-Phenoxyanilin das rac.1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)amid, MS(M+H) 423.4, MS(M-H) 421.3.

30 a2) aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin das rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amid, MS(M+H) 419.3.

35 a3) aus N,N-Dimethyl-p-phenylenediamin das rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 374.3, MS(M-H) 372.5.

b) Die für Beispiel 6a benötigte rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog zu Beispiel 3b)

jedoch unter Verwendung von 2-Naphthylamin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 7 (R^1 ist 2-Isopropyl-phenyl)

5

a) Analog zu Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

10 a1) aus 4-Ethylanilin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-ethyl-phenyl)-amid, MS(M+H) 351.3, MS(M-H) 349.5.

15 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 444.4, MS(M-H) 442.5.

20 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.

25 a4) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 472.2, MS(M-H) 470.5.

30 a5) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 414.3, MS(M-H) 412.5.

35 a6) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 440.4, MS(M-H) 438.3.

a7) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. [(4-{1-(2-

- Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-
phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester, MS (M+H)
500.3, MS (M-H) 498.5.
- 5 a8) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin
(siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-
amino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 468.4, MS (M-H) 466.5
- 10 a9) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4d2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid,
MS (M+H) 470.4, MS (M-H) 468.5.
- 15 a10) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4e2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS (M+H)
428.4, MS (M-H) 426.5.
- 20 a11) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure
ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-{[1-(2-Isopropyl-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-
amino]-pentasäure-ethyl ester, MS (M+H) 542.4, MS (M-H)
540.6.
- 25 a12) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4g2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS (M+H)
504.3, MS (M-H) 502.5.
- 30 a13) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4h2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid,
MS (M+H) 456.4, MS (M-H) 454.5.
- 35 a14) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4i2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-

carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
442.4, MS(M-H) 440.5.

5 b) Die für Beispiel 7a benötigte rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Isopropylamin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 8 (R¹ ist 2-Phenylethyl)

10

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

15

a1) aus 4-Phenoxyanilin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)-amid, MS(M+H)
401.3, MS(M-H) 399.5.

20

a2) aus 2-Naphthylamin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid, MS(M+H)
359.3, MS(M-H) 357.5.

25

a3) aus N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 352.3, MS(M-H) 350.5.

30

a4) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.

35

a5) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 385.2,
MS(M-H) 383.4.

a6) aus 2-Amino-9-fluorenon das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid,
MS(M+H) 411.3, MS(M-H) 409.4.

a7) aus 2-Aminofluoren das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS (M+H) 397.3, MS (M-H) 395.5.

5

a8) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 430.3, MS (M-H) 428.5.

10

a9) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 444.3, MS (M-H) 442.5.

15

a10) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 400.3, MS (M-H) 398.5.

20

a11) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS (M+) 385.4, MS (M-H) 383.4.

25

a12) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS (M+H) 426.3, MS (M-H) 424.4.

30

b) Die für Beispiel 8a benötigte rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Phenethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt:

Beispiel 9 (R¹ ist 5-Methoxy-2-methylphenyl)

35

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgende Verbindungen hergestellt:

- a1) aus 4-Ethylanilin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-ethyl-phenyl)-amid, MS(M+H) 353.3, MS(M-H) 351.5.
- 5 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 446.4, MS(M-H) 444.5.
- 10 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 460.4, MS(M-H) 458.5.
- 15 a4) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 474.0, MS(M-H) 472.5.
- 20 a5) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.
- 25 a6) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 442.6, MS(M-H) 440.3.
- 30 a7) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester, MS(M+H) 502.3, MS(M-H) 500.5.
- 35 a8) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 470.4, MS(M-H) 468.5.

- a9) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 472.3, MS(M-H) 470.5.
- a10) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4e2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 430.3, MS(M-H) 428.5.
- a11) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester, MS(M+H) 544.5, MS(M-H) 542.6.
- a12) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4g2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 506.3, MS(M-H) 504.5.
- a13) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4h2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.
- a14) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4i2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 444.4, MS(M-H) 442.5.
- b) Die für Beispiel 9a benötigte rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 5-Methoxy-2-methyl-anilin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 10 (R¹ ist 3-Nitro-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(3-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des
5 nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

a1) aus 2-Naphthylamin das rac. 1-(3-Nitro-phenyl)-5-oxo-...
pyrrolidin-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid, MS(M+H)
376.2, MS(M-H) 374.4.

10

b) Die für Beispiel 10a benötigte rac. 1-(3-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 5-Methoxy-2-methyl-anilin anstelle von Benzylamin hergestellt.

15

Beispiel 11 (R¹ ist Morpholino-ethyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
20 nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus 2-Aminofluoren das rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid,
MS(M+H) 406.4, MS(M-H) 404.5.

25

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 467.3, MS(M-H) 4465.5.

30

b) Die für Beispiel 11a benötigte rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 4-(2-Aminoethyl)-morpholin anstelle von Benzylamin hergestellt:

35

Beispiel 12 (R¹ ist Thien-2-yl-ethyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

- 5 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 436.3, MS(M-H) 434.5.
- 10 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 450.3, MS(M-H) 448.4.
- 15 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 464.5, MS(M-H) 462.5.
- 20 a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 406.2, MS(M-H) 404.4.
- 25 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 432.2, MS(M-H) 430.2.

b) Die für Beispiel 12a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel

- 30 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Thiophen-ethylamine anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 13 (R¹ ist 2-Pyridin-2-yl-ethyl)

- 35 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 431.3, MS(M-H) 429.5.

5

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 445.3, MS(M-H) 443.5.

10

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 459.3, MS(M-H) 457.5.

15

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 401.3, MS(M-H) 399.5.

20

a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazole das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 427.5, MS(M-H) 425.4.

25

b) Die für Beispiel 13a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-(2-Aminoethyl)-pyridin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 14 (R¹ ist p-Tolyl)

30

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

35

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 416.4, MS(M-H) 414.5.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,

5 MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.4.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H)

10 444.3, MS(M-H) 442.5.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-p-
tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid,
MS(M+H) 386.3, MS(M-H) 384.4.

15

b) Die für Beispiel 14a benötigte rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch
unter Verwendung von p-Toluidine anstelle von Benzylamin
hergestellt.

20

Beispiel 15 (R¹ ist m-Methoxy-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(3-Methoxy-phenyl-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
25 nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H)

30 432.2, MS(M-H) 430.5.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-

35 amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 446.4, MS(M-H) 444.5.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-

carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 460.3, MS(M-H) 458.5.

5 a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 402.2, MS(M-H) 400.4.

10 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 428.2, MS(M-H) 426.3.

15 b) Die für Beispiel 15a benötigte rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von m-Anisidin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 16 (R¹ ist Cycloheptyl)

20 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

25 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 422.5, MS(M-H) 420.5.

30 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 436.6, MS(M-H) 434.0.

35 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 450.6, MS(M-H) 448.6.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 392.4, MS(M-H) 390.5.

5 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 418.5, MS(M-H) 426.3.

10 b) Die für Beispiel 16a benötigte rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Cycloheptylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 226.1, MS(M-H) 224.1.

15 **Beispiel 17** (R¹ ist Naphthalin-1-ylmethyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

20 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 466.3, MS(M-H) 464.3.

25 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 480.4, MS(M-H) 478.5.

30 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 494.4, MS(M-H) 492.5.

35 b) Die für Beispiel 17a benötigte rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 1-

Naphthylmethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt;
MS(M+H) 270.1, MS(M-H) 268.1.

Beispiel 18 (R¹ ist 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)

5

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

10 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 446.4, MS(M-H) 444.5.

15 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 460.6, MS(M-H) 458.5.

20 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 475.6, MS(M-H) 472.5.

25 a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.

30 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 442.6, MS(M-H) 440.3.

b) Die für Beispiel 18a benötigte rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog
35 Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Hydroxy-2-phenyl-ethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 250.1; MS(M-H) 248.1.

Beispiel 19 (R^1 ist *m*-Tolyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-*m*-tolyl-pyrrolidine-3-carbonsäure unter Verwendung der
5 nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das ..
rac. 5-Oxo-1-*m*-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 416.3,
10 MS(M-H) 414.5.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-*m*-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
15 MS(M+H) 430, MS(M-H) 428.5.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-*m*-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H)
20 444.6, MS(M-H) 442.5.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-*m*-
tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid,
MS(M+H) 386.3, MS(M-H) 384.5.

25

b) Die für Beispiel 19a benötigte rac. 5-Oxo-1-*m*-tolyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch
unter Verwendung von *m*-Toluidin anstelle von Benzylamin
hergestellt; MS(M+H) 220.1, MS(M-H) 218.1.

30

Beispiel 20 (R^1 ist 2-Thienyl-methyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 5-Oxo-1-(2-
thienylmethyl)pyrrolidine-3-carbonsäure (Maybridge) unter
35 Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt
hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 418.1, MS(M-H) 416.2.

5 **Beispiel 21** (R¹ ist 2-Furyl-methyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Furylmethyl)-5-oxopyrrolidin-3-carbonsäure (Maybridge) unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

10

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 406.3, MS(M-H) 404.5.

15

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 420.5, MS(M-H) 418.5.

20

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 434.6, MS(M-H) 432.5.

25

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 376.3, MS(M-H) 474.5.

30

a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 401.9, MS(M-H) 400.1.

Beispiel 22 (R¹ ist p-Chlorbenzyl)

35

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(4-Chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbonsäure (Maybridge) unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 446.1, MS(M-H) 444.1.

5

Beispiel 23 (R¹ ist p-Dimethylamino-phenyl)

10 a) Analog Beispiel 1 kann rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung geeigneter Amine in Produkte der Formel I übergeführt werden.

15 b) Die unter Beispiel 23a benötigte rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 249.1, MS(M-H) 247.1.

Beispiel 24 (R¹ ist 2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)

20 a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidine-3-carboxylic acid unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

25 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 451.2, MS(M-H) 449.3.

30 b) Die unter Beispiel 24a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 1-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 227.1, MS(M-H) 225.1.

35 **Beispiel 25** (R¹ ist p-Nitro-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(4-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

5 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(4-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 475.3, MS(M-H) 473.5.

10 b) Die unter Beispiel 25a benötigte rac.1-(4-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 4-Nitroanilin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 251.1, MS(M-H) 249.1.

15 **Beispiel 26** (R¹ ist N-Ethyl-carbazol-3-yl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

20

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 515.3, MS(M-H) 513.1.

25 b) Die unter Beispiel 26a benötigte rac. 1-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 3-Amino-9-ethylcarbazol anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 323.2, MS(M-H) 321.2.

30

Beispiel 27 (R¹ ist 1-Methyl-pyrrolidin-2-yl-ethyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure
35 unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-[2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 433.4, MS(M-H) 431.3.

5 b) Die unter Beispiel 27a benötigte rac. 1-[2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-(2-Aminoethyl)-1-methylpyrrolidin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 241.2, MS(M-H) 239.1.

10

Beispiel 28 (R¹ ist 4-Isopropyl-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac.1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des
15 nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 440.4, MS(M-H) 438.3.

20

b) Die unter Beispiel 28a benötigte rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 4-Isopropylanilin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 248.1, MS(M-H)

25 246.1.

Beispiel 29 (R¹ ist 3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac.1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure
30 unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 534.4.
35

- b) Die unter Beispiel 29a benötigte rac. 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 3,5-Bis-(trifluoromethyl)-anilin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 30 (R¹ ist 3-Fluor-phenyl)

- a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

- a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 416.1, MS(M-H) 414.2.

- b) Die unter Beispiel 30a benötigte rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 3-Fluoranilin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 224.2, MS(M-H) 222.1.

Beispiel 31 (R¹ ist 2-Chlor-benzyl)

- a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

- a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 446.2, MS(M-H) 444.2.

- b) Die unter Beispiel 31a benötigte rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Chlor-benzylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 254.1, MS(M-H) 252.1.

Beispiel 32 (Enantiomerenreine Verbindungen)

Das gemäss Beispiel 4a18) hergestellte rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid wurde mittels HPLC auf einer LichroCART (R,R) Whelk-01 Säule mit einem Lösungsmittel-Gradienten (n-Hexan+0.5% Essigsäure/Isopropanol+0.5% Essigsäure) in die beiden Enantiomeren

- (a) (R)-1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid und
- (b) (S)-1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid

aufgetrennt.

Beispiel 33 (Enantiomerenreine Verbindungen)

Analog zu Beispiel 32 können die nachstehenden racemischen Verbindungen in die entsprechenden Enantiomeren aufgetrennt werden:

- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;
rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
5 rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
10 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid;
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propylamino-phenyl)-amid;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
15 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid;
20 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
30 rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
35 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
5 phenyl}-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-
10 amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 15 rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-
ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
20 carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 25 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-
amid;
- rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid;
- 30 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-
9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
35 carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;

- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 5 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- 10 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 15 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 20 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester;
- 25 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid; und
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid.
- 30

Beispiel A

- 35 Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Tabletten der folgenden Zusammensetzung verwenden:

Pro Tablette

	Wirkstoff	200 mg
	Mikrokristalline Cellulose	155 mg
	Maisstärke	25 mg
	Talk	25 mg
5	Hydroxypropylmethylcellulose	<u>20 mg</u>
		425 mg

Beispiel B

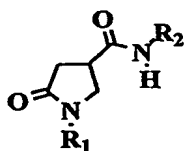
- 10 Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Kapseln folgender Zusammensetzung verwenden:

Pro Tablette

15	Wirkstoff	100 mg
	Maisstärke	20 mg
	Milchzucker	95 mg
	Talk	4.5 mg
	Magnesiumstearat	<u>0.5 mg</u>
20		220.0 mg

Patentansprüche

1. Pyrrolidoncarboxamide der Formel



I

worin

R¹ Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl,
Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl; und

R² Aryl, Aralkyl, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl,
Heterocyclyl, Heteroaralkyl oder Heterocyclylalkyl
bedeuten;

pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von
basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch
verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit
Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder
Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie
Hydrate oder Solvate davon.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R¹ Aryl,
Heteroarylalkyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl
bedeutet.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R² Aryl,
Heteroaryl oder Aralkyl bedeutet.

4. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin
R¹ Phenyl, 4-Tolyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Isopropylphenyl,
3-Methoxyphenyl, 2-Methyl-5-methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl,
2-Naphthyl, Benzyl, 2-Phenylethyl, 2-(2-Pyridyl)ethyl, 2-
(2-Thienyl)ethyl, 2-Indanyl oder 2-Morpholinoethyl
bedeutet.

5. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, worin
 R^2 4-Tolyl, 4-Ethylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-n-Propylphenyl, 4-n-Butylphenyl, 4-Phenylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-Phenylaminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]phenyl, 4-(N-Ethyl-N-isopropylamino)phenyl, 4-N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)aminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-[N-Methyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 4-Acetylphenyl, 2-Naphthyl, 9H-Fluoren-2-yl, 9-Oxo-9H-fluoren-2-yl, 3-Hydroxybenzofuran-2-yl, 9-Ethylcarbazol-3-yl oder 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl bedeutet.
- 15 6. rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
 20 rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 25 rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 30 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;
 35 rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

- rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
- 5 rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propylamino-phenyl)-amid;
- 10 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-
- 15 amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 20 rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 30 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
- 35 [4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-
5 amid;
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
10 rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-
ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
15 carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
20 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-
amid;
rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid;
25 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-
9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
30 carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid;
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
35 carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-
amid;
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;

rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid;

rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid; und

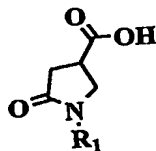
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid.

7. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

8. Arzneimittel, bestehend aus einer galenischen Darreichungsform, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6.

9. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Vorbeugung oder Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Pyrrolidoncarbonsäure der Formel



III

worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, oder ein reaktionsfähiges Derivat davon, mit einem Amin der Formel



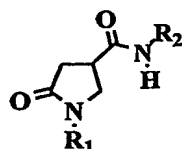
IV

worin R² die eingangs erwähnte Bedeutung besitzt, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, umgesetzt und erwünschtenfalls ein allfällig erhaltenes Stereoisomerengemisch auftrennt.

Zusammenfassung

Pyrrolidoncarboxamide der Formel

5



I

worin

- 10 R¹ Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl; und
R² Aryl, Aralkyl, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Heteroaralkyl oder Heterocyclylalkyl bedeuten;
- 15 pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie
- 20 Hydrate oder Solvate davon, hemmen die Interaktion des Neuropeptids Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5) und eignen sich insbesondere für die Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas.
- 25 Sie können nach an sich bekannten Methoden hergestellt und in galenische Darreichungsformen gebracht werden.